

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 DIABETES MELLITUS

##### 2.1.1 Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan kadar gula darah yang tinggi (*hiperglikemia*) akibat kegagalan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Penyakit ini bersifat kronis dan jumlah penderitanya terus meningkat di seluruh dunia seiring dengan bertambahnya jumlah populasi, usia, prevalensi obesitas dan penurunan aktivitas fisik. Hiperglikemia dapat tidak terdeteksi karena penyakit Diabetes Mellitus tidak menimbulkan gejala (*asimtomatik*) dan sering disebut sebagai pembunuh manusia diam-diam "*Silent Killer*" dan menyebabkan kerusakan vaskular sebelum penyakit ini terdeteksi. Gibney dkk.,2008 (dalam Putri & Isfandiari, 2013). Diabetes Mellitus terbagi menjadi dua kategori, yaitu Diabetes Tipe 1 dan Diabetes Tipe 1, disebut *insulin-dependen* atau *juvenile/childhood-onset* Diabetes, ditandai dengan kurangnya produksi insulin. Diabetes tipe 2, disebut *non-insulin dependent* atau *adult-onset* Diabetes, disebabkan penggunaan insulin yang kurang efektif oleh tubuh. Diabetes Mellitus tipe 2 merupakan 90% dari seluruh penderita Diabetes (Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI, 2014). Diabetes tipe 2 merupakan jenis yang paling banyak dijumpai. Biasanya terjadi pada usia 45 tahun, tetapi bisa pula timbul pada usia diatas 20 tahun. Sekitar 90-95% penderita Diabetes Mellitus tipe 2. Pada Diabetes tipe 2, pankreas masih dapat membuat insulin, tetapi kualitas insulin yang di hasilkan buruk dan tidak dapat berfungsi dengan baik sebagai kunci untuk

memasukkan glukosa ke dalam sel. Akibatnya, glukosa dalam darah meningkat. Kemungkinan lain terjadinya Diabetes tipe 2 adalah sel jaringan tubuh dan otot penderita tidak peka atau sudah resisten terhadap insulin (*insulin resistance*) sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dan akhirnya tertimbun dalam peredaran darah. Keadaan ini umumnya terjadi pada pasien yang gemuk atau mengalami obesitas (Taufiqurrohman, 2015).

### 2.1.2 Epidemiologi Diabetes Mellitus

Insiden dan prevalensi Diabetes Mellitus setiap tahunnya terus meningkat, lebih dari 392 juta orang di dunia menderita Diabetes Mellitus pada tahun 2013 di perkirakan akan meningkat ke seluruh dunia pada tahun 2035 menjadi 592 juta penderita. Indonesia menempati urutan ke-4 dengan jumlah penderita 8,4 juta terbesar di dunia setelah India, Cina, dan Amerika Serikat (Taufiqqurohman, 2015). Studi WHO dan PERKENI menunjukkan hasil yang serupa yaitu adanya peningkatan angka insidensi dan prevalensi Diabetes Mellitus Tipe 2, baik di dunia maupun di Indonesia Menurut WHO (2014), Indonesia memiliki jumlah penderita Diabetes Mellitus sebanyak 8,5 juta dari total penduduk, dan diprediksi akan terus meningkat. PERKENI (2011) menyatakan terjadi peningkatan jumlah penyandang Diabetes Mellitus sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2030. Tingginya peningkatan prevalensi penyandang Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia dari tahun ke tahun disebabkan oleh gaya hidup yang tidak sehat, pola makan yang tidak seimbang, dan kurangnya aktivitas fisik atau olahraga. Diabetes Mellitus Tipe 2 merupakan jenis yang paling banyak dijumpai. Biasanya terjadi pada usia 45 tahun, tetapi bisa pula timbul pada usia 20 tahun, Sekitar 90-95 % penderita menyandang Diabetes Mellitus tipe 2 (Putri & Isfandiari, 2013).

### 2.1.3 Diagnosis Diabetes Mellitus

Diagnosis klinis Diabetes Mellitus ditegakkan bila ada gejala khas Diabetes Mellitus berupa poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Jika terdapat gejala khas dan pemeriksaan Glukosa Darah Sewaktu (GDS)  $\geq 200$  mg/dl diagnosis Diabetes Mellitus sudah dapat ditegakkan. Hasil pemeriksaan Glukosa Darah Puasa (GDP)  $\geq 126$  mg/dl juga dapat digunakan untuk pedoman diagnosis Diabetes Mellitus. Untuk pasien tanpa gejala khas Diabetes Mellitus, hasil pemeriksaan glukosa darah abnormal satu kali saja belum cukup kuat untuk menegakkan diagnosis Diabetes Mellitus. Diperlukan investigasi lebih lanjut yaitu GDP  $\geq 126$  mg/dl, GDS  $\geq 200$  mg/dl pada hari yang lain atau hasil Tes Glukosa Oral (TTGO)  $\geq 200$  mg/dl (Ndraha, 2014).

### 2.1.4 Patogenesis Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang disebabkan oleh adanya kekurangan insulin secara relatif maupun absolut. Defisiensi insulin dapat terjadi melalui 3 jalan, yaitu :

- a. Rusaknya sel  $\beta$  pankreas karena pengaruh (virus dan zat kimia)
- b. Desensitasi atau penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas
- c. Desensitasi atau kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer (Fatimah, 2015).

### 2.1.5 Etiologi Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus Tipe 2 merupakan tipe Diabetes tersering karena kebanyakan disebabkan oleh usia, genetik, stress, obesitas, merokok, hipertensi dan aktivitas fisik. Adapun penyebab tersering penyakit ini berhubungan dengan cara hidup yang berubah yaitu pola makan yang kurang sehat. Biasanya komposisi

makanan tersebut mengandung banyak protein, lemak, gula, garam dan mengandung sedikit serat. Apalagi ditambah kebiasaan di Indonesia memiliki kebiasaan untuk selalu makan nasi. Nasi merupakan makanan yang banyak mengandung glukosa (Taufiqurrohman, 2015). Menurut Utami, 2009 berikut ini beberapa faktor pencetus diabetes dan cara menghindarinya :

1. Genetik (keturunan)

Seseorang memiliki resiko terserang diabetes jika salah satu atau kedua orangtuanya adalah Diabetesi. Anak laki-laki memiliki kemungkinan menjadi penderita, sedangkan anak perempuan merupakan pembawa gen dan memiliki kemungkinan mewariskan ke anak-anaknya. Anak dari diabetesi sejak dini sebaiknya menjaga pola makan dan rutin berolahraga untuk memperkecil kemungkinan terserang penyakit tersebut.

2. Faktor Usia

Orang yang berusia di atas 40 tahun lebih rentan terserang diabetes. Namun, tidak menutup kemungkinan orang yang berudial di bawah 40 tahun terbebas dari penyakit ini. Menjaga pola makan, pola pikir (*stress*), dan rutin berolahraga sejak dini dapat menghindari resiko terserang Diabetes pada saat tua.

3. Pola Makan

Makan secara berlebihan dalam jangka waktu yang lama dapat memicu diabetes. Terutama jika asupan kalori berlebihan. Makanan berkalori tinggi dapat mengganggu stimulasi sel-sel beta pankreas dalam mengeluarkan insulin. Asupan lemak trans dan lemak jenuh yang tinggi juga mendorong munculnya penyakit Diabetes. Lemak trans merupakan lemak yang dibuat melalui proses kimia, yaitu dengan menambahkan

hidrogen ke dalam minyak sayur. Secara sederhana berarti mengubah minyak cair menjadi lemak padat. Hasilnya adalah produk murah dengan jangka penyimpanan lebih panjang. Sifatnya lebih buruk dari pada lemak jenuh. Sama seperti lemak jenuh, lemak trans akan meningkatkan kadar kolesterol jahat. Pada akhirnya dapat menyumbat jantung. Beberapa sumber utama lemak trans sebagai berikut : Margarin, makanan cepat saji termasuk kentang dan makanan yang digoreng, keripik kentang dan snack dengan kandungan garam tinggi, donat, muffin, pancake, cake dan pie.

#### 4. Kegemukan

Kegemukan dipercaya sebagai salah satu pencetus diabetes. Orang yang mengalami obesitas memiliki resiko lebih besar terkena diabetes dibandingkan orang dengan berat badan normal.

Berikut ini cara menghitung BMI (*Body Mass Index*) atau Indeks Massa Tubuh (TMI).

BMI atau TMI = Berat Badan (dalam kg) : tinggi badan (dalam m) :

**Table 2.1 Kriteria Body Mass Index (BMI)**

Kriteria	BMI
	( <i>Body Mass Index</i> )
Kekurangan berat badan	Di bawah 18,5 kg
Normal	Antara 18,5 dan 24,9 kg
Kelebihan berat badan	Antara 25 dan 29,9 kg
Obesitas	Antara 30 dan 39,9 kg
Terlalu obesitas	Di atas 40 kg

(Sumber : Solusi Sehat Mengatasi Diabetes, 2009)



## 5. Stress

Stress dapat memberikan dampak antagonis terhadap fungsi insulin. Para ahli dari Karolinska Institute, Swedia, menemukan bahwa pria dengan tingkat stress psikologis tinggi memiliki resiko dua kali lipat menderita Diabetes Tipe 2 dibandingkan dengan yang tingkat stress psikologisnya rendah. Namun, hubungan antara tingginya stress psikologis dengan diabetes tidak ditemukan pada wanita. Penyebabnya, pria dan wanita cenderung berbeda dalam menghadapi stress. Wanita cenderung terbuka, sedangkan pria cenderung tertutup. Hal ini dapat menjelaskan perbedaan resiko antara pria dan wanita.

## 6. Jarang Berolahraga

Berolahraga secara teratur dapat mengurangi resiko terkena diabetes. Antar lain karena dapat mencegah kegemukan, salah satu penyebab Diabetes Tipe 2. Bagi Diabetisi, olahraga secara teratur berfungsi untuk membantu menormalkan kadar gula darah. Sehingga mengurangi kebutuhan terhadap obat-obatan dan insulin. Beberapa olahraga yang dapat dilakukan adalah senam khusus Diabetes, jalan santai, bersepeda dan berenang.

## 7. Kehamilan

Diabetes yang muncul saat hamil dapat menimbulkan dampak buruk pada bayi yang dikandung. Terutama jika tidak segera dilakukan pengobatan secara benar. Diabetes bisa muncul hanya selama masa kehamilan atau berlanjut pasca melahirkan. Gejala diabetes saat kehamilan mirip dengan gejala penderita umumnya. Antara lain sering buang air, sering merasa lapar, haus dan berat badan turun drastis. Gejala

lain yang sering muncul adalah bisul, gatal-gatal di kulit dan kemaluan, keputihan, cepat lelah, sering mengantuk dan mudah kesemutan.

Beberapa cara mengendalikan Diabetes saat kehamilan sebagai berikut :

- a. Melakukan diet dengan mengurangi mengkonsumsi gula sederhana (biasa terdapat pada minuman dan cemilan manis) dan mengatur pola makan sesuai kebutuhan kalori ibu hamil. Masalah diet ini sebaiknya dikonsultasikan dengan ahli gizi.
- b. Mengontrol gula darah secara berkala. Dapat dilakukan di dokter atau sendiri menggunakan alat pengukur kadar gula darah.
- c. Melakukan suntik insulin. Selama hamil tidak diperbolehkan mengkonsumsi obat-obatan penurun kadar gula darah yang merangsang produksi insulin. Karena itu, lakukan penyuntikan insulin.
- d. Menghindari dropnya gula darah. Dapat dengan ngemil secara teratur, tetapi bukan cemilan manis.
- e. Melakukan olahraga ringan. Misal dengan berjalan kaki atau berenang.

#### 8. Rokok dan Minuman Berakohol

Rokok dan alkohol dapat meningkatkan resiko Diabetes Tipe 2. Zat kimia *normikotin* (salah satu zat yang mudah menguap-volatil) yang terdapat pada rokok dapat meningkatkan resiko terkena diabetes. Perokok berat yang menghabiskan lebih dari satu bungkus rokok perhari memiliki resiko tiga kali lipat lebih besar terkena Diabetes dibandingkan dengan orang yang tidak merokok. Alkohol juga dapat menyebabkan

inflamasi kronis di pankreas (*pankreatitis*), yang dapat menyebabkan gangguan dalam proses produksi insulin. Pada akhirnya akan menyebabkan Diabetes.

### 2.1.6 Tanda dan gejala Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus sering disebut sebagai *the great iminator*, karena penyakit ini dapat mengenai semua organ tubuh manusia serta menimbulkan berbagai macam keluhan yang bervariasi. Diabetes Mellitus dapat timbul secara perlahan-lahan sehingga penderita tidak menyadari akan adanya perubahan seperti, sering merasa haus (*polidipsia*), banyaknya urin yang keluar menyebabkan cairan tubuh berkurang sehingga kebutuhan akan air minum terus meningkat. Di samping itu juga ada keluhan sering buang air (*poliuria*). Hal ini terjadi karena tingginya kadar gula dalam darah yang dikeluarkan lewat ginjal selalu diiringi oleh air atau cairan tubuh maka buang air kecil menjadi lebih banyak. Tidur di malam hari kerap terganggu karena harus bolak-balik ke kamar mandi. Pasien akan lebih sering merasakan lapar (*polifagia*), Lelah (*fatigue*) muncul karena energi menurun akibat berkurangnya glukosa dalam jaringan/sel kadar gula dalam darah yang tinggi tidak bisa optimal masuk dalam sel disebabkan oleh menurunnya fungsi insulin sehingga orang tersebut kekurangan energi. Rasa lelah yang dialami pasien disertai pusing, keringat dingin, dan tidak bisa konsentrasi hal tersebut disebabkan oleh menurunnya kadar gula. Pasien akan merasakan gatal-gatal yang disebabkan oleh mengeringnya kulit (gangguan regulasi cairan tubuh) sehingga membuat kulit mudah luka dan gatal. Gangguan sensorik pada saraf perifer akan menyebabkan kesemutan/ baal di kaki dan tangan. Pasien dapat terkena komplikasi pada gangguan penglihatan mata sehingga penglihatan berkurang yang disebabkan oleh perubahan cairan dalam lensa mata. Pandangan akan tampak berbayang disebabkan adanya kelumpuhan



pada otot mata selain itu terdapat gangguan komplikasi seperti pada ginjal, hati, saraf dan lain-lain. Meningkatnya berat badan berbeda dengan Diabetes Mellitus Tipe 1 yang kebanyakan mengalami penurunan berat badan, penderita Tipe 2 seringkali mengalami peningkatan berat badan. Hal ini disebabkan terganggunya metabolisme karbohidrat karena hormon lainnya juga terganggu (Mahendra, 2008).

### 2.1.7 Klasifikasi Diabetes Mellitus

Klasifikasi etiologis Diabetes Mellitus menurut *American Diabetes Association* 2010 (ADA 2010), dibagi dalam 4 jenis yaitu :

a. Diabetes Mellitus Tipe 1 atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus/IDDM*

Diabetes mellitus 1 terjadi karena adanya destruksi sel beta pankreas karena sebab autoimun. Pada Diabetes tipe ini terdapat sedikit atau tidak sama sekali sekresi insulin dapat ditentukan dengan level protein c-peptida yang jumlahnya sedikit atau tidak terdeteksi sama sekali. Manifestasi klinik pertama dari penyakit ini adalah ketoasidosis.

b. Diabetes Mellitus Tipe 2 atau *Insulin Non-dependent Diabetes Mellitus/NIDDM*

Penderita Diabetes Mellitus Tipe ini terjadi hiperinsulinemia tetapi insulin tidak bisa membawa glukosa masuk ke dalam jaringan karena terjadi resistensi insulin yang merupakan turunya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Oleh karena terjadinya resistensi insulin (reseptor insulin sudah tidak aktif karena dianggap kadarnya masih tinggi dalam darah) akan mengakibatkan defisiensi relatif insulin. Hal tersebut dapat mengakibatkan

berkurangnya sekresi insulin pada adanya glukosa bersama bahan sekresi insulin lain sehingga sel beta pankreas akan mengalami desensitasi terhadap adanya glukosa. Onset Diabetes Mellitus ini terjadi perlahan-lahan karena itu gejalanya *asimtomatik*. Adanya resistensi yang terjadi perlahan-lahan akan mengakibatkan sensitivitas reseptor akan glukosa berkurang. Diabetes mellitus tipe ini sering terdiagnosis setelah terjadi komplikasi.

c. Diabetes Mellitus Tipe Lain

Diabetes Mellitus ini terjadi karena etiologi lain, misalnya pada defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, penyakit metabolik endokrin lain, iatrogenik, infeksi virus, penyakit autoimun dan kelainan genetik lain. Penyebab terjadinya Diabetes Mellitus Tipe lain dapat dilihat pada Tabel 2.2.

d. Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes Tipe ini terjadi selama masa kehamilan, dimana intoleransi glukosa didapati pertama kali pada masa kehamilan, biasanya pada trimester kedua dan ketiga. Diabetes mellitus gestasional berhubungan dengan meningkatnya komplikasi perinatal. Penderita diabetes mellitus gestasional memiliki resiko lebih besar untuk menderita diabetes mellitus yang menetap dalam jangka waktu 5-10 tahun setelah melahirkan (Ndraha, 2014).

**Tabel 2.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus Berdasarkan Etiologi**

NO	KLASIFIKASI	ETIOLOGI
1.	DM tipe 1 ( <i>Insulin Dependent Diabetes Mellitus</i> )	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auto imun</li> <li>• Idiopatik</li> </ul>
2.	DM tipe 2 ( <i>Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus</i> )	Bervariasi dari yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
3.	DM tipe lain	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defek genetik fungsi sel beta</li> <li>• Defek genetik kerja insulin</li> <li>• Penyakit eksokrine pankreas</li> <li>• Endokrinopati</li> <li>• Karena obat atau zat kimia</li> <li>• Infeksi</li> </ul>
4.	DM Gestasional	Kehamilan

Sumber : ADA (*American Diabetes Association, 2010*).

### 2.1.8 Patofisiologi Diabetes Mellitus

Insulin dan glukagon adalah hormon utama yang mempertahankan homeostasis glukosa untuk mengontrol kadar gula darah setelah mengonsumsi makanan. Kebanyakan makanan dicerna di saluran pencernaan bagian atas, terhidrolisis menjadi monoskarida dan di serap ke dalam aliran darah melalui berbagai transporter glukosa (GLUT). Pankreas kemudian menyekresikan insulin mengirim sinyal untuk menurunkan glukosa darah dengan meningkatkan penyerapan glukosa pada jaringan perifer (otot rangka, jaringan adiposa, dan ginjal) dibantu GLUT 4 ke sel, glukosa juga ada yang disimpan di hati (misalnya, glikogenesis untuk penyimpanan glukosa menjadi glikogen). Ketika konsentrasi glukosa darah menurun, glukagon diskresi dari sel a pulau pankreas. Glukagon meningkatkan glukosa darah dengan memproduksi glukosa memecah *glikogen* di hati dan meningkatkan lipolisis dan pelepasan asam lemak bebas (FFA) dari

jaringan adiposa. Oleh karena itu, kedua hormon ini sangat penting dalam proses mengatur glukosa dalam jaringan pankreas, hati, otot rangka atau adiposa karena dapat mempengaruhi *homeostasis glukosa*.

Diabetes Mellitus Tipe 2, yaitu jenis Diabetes yang paling sering ditemukan, gangguan metabolisme glukosa disebabkan oleh dua faktor utama yakni tidak adekuatnya sekresi insulin (defisiensi insulin) dan kurang sensitifnya jaringan tubuh terhadap insulin (resistensi insulin), disertai oleh faktor gaya hidup dan lingkungan. Faktor-faktor tersebut menyebabkan terjadinya hiperglikemia. Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 ini juga terjadi stress oksidatif berasal dari peningkatan produksi radikal bebas akibat auto oksidasi *glukosa*, penurunan konsentrasi antioksidan berat molekul rendah di jaringan dan gangguan aktivitas pertahanan antioksidan enzimatik. Stress oksidatif juga memiliki kontribusi pada perburukan dan perkembangan kejadian komplikasi. Aktivitas insulin pada Diabetes Mellitus Tipe 2 ini terganggu maka menyebabkan beberapa hal yaitu:

- a. Penurunan penyerapan glukosa oleh sel-sel, disertai peningkatan pengeluaran glukosa oleh hati melalui proses glukoneogenesis dan glikogenolisis. Karena sebagian besar sel tubuh tidak dapat menggunakan glukosa tanpa bantuan insulin, timbul keadaan ironis, yakni terjadi kelebihan glukosa ekstrasel sementara terjadi defisiensi glukosa intrasel.
- b. Kadar glukosa yang meninggi ke tingkat dimana jumlah glukosa yang difiltrasi melebihi kapasitas sel-sel tubulus melakukan reabsorpsi akan menyebabkan glukosa muncul pada urin, keadaan ini dinamakan glukosuria.

- c. Glukosa pada urin menimbulkan efek osmotik yang menarik H<sub>2</sub>O bersamanya. Keadaan ini menimbulkan diuresis osmotik yang meningkatkan pengeluaran urin (*poliuria*).
- d. Cairan yang keluar dari tubuh secara berlebihan akan menyebabkan dehidrasi, yang pada gilirannya dapat menyebabkan kegagalan sirkulasi perifer karena volume darah turun mencolok. Kegagalan sirkulasi, apabila tidak diperbaiki dapat menyebabkan kematian karena penurunan aliran darah ke otak atau menimbulkan ggal ginjal sekunder akibat tekanan filtrasi yang tidak adekuat.
- e. Selain itu, se-sel kehilangan air karena tubuh mengalami dehidrasi akibat perpindahan osmotik air dari dalam sel ke cairan ekstrasel yang hipertonik. Akibatnya timbul polipdisia (rasa haus berlebihan) sebagai mekanisme kompensasi untuk mengatasi dehidrasi.
- f. Defisiensi glukosa intrasel menyebabkan "sel kelaparan" akibatnya nafsu makan (*appetite*) meningkat sehingga timbul polifagia (pemasukan makanan yang berlebihan)
- g. Efek defisiensi insulin pada metabolisme lemak menyebabkan penurunan sintesis trigliserida dan peningkatan lipolisis. Hal ini akan menyebabkan mobilisasi besar-besaran asam lemak dari simpanan *trigliserida*. Peningkatan asam lemak dalam darah sebageian besar digunakan oleh sel sebagai sumber energi alternatif karena glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel.
- h. Efek insulin pada metabolisme protein menyebabkan pergeseran netto kearah katabolsime protein. Penguraian protein-protein otot



menyebabkan otot rangka lisut dan melemah sehingga terjadi penurunan berat badan (Taufiqurrohman, 2015).

### 2.1.9 Faktor Resiko Diabetes Mellitus

Seseorang yang mengidap penyakit Diabetes Mellitus akan memiliki penderitaan yang lebih berat jika semakin banyak faktor resiko yang menyertainya. Para ahli mengklasifikasikan faktor resiko pemicu timbulnya Diabetes Mellitus menjadi faktor yang dapat dimodifikasi dan faktor yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi adalah faktor keturunan, umur, jenis kelamin dan kehamilan. Seseorang memiliki resiko berat untuk terserang Diabetes Mellitus jika salah satu atau kedua orang tuanya menderita penyakit tersebut. Faktor usia juga merupakan pemicu yang tidak dapat dikontrol. Faktor yang dapat dimodifikasi antaranya seperti obesitas, faktor gizi, aktivitas fisik dan gaya hidup (Alberti et al, 2007).

### 2.1.10 Komplikasi Diabetes Mellitus

DM yang tidak terkontrol dapat terjadi komplikasi metabolik akut maupun komplikasi vaskuler kronik, baik mikroangiopati maupun makroangiopati. Di Amerika Serikat, DM merupakan penyebab utama dari *end-stage renal disease* (ESRD), *nontraumatic lowering amputation*, dan *adult blindness* (Ndraha, 2014). Komplikasi komplikasi tersebut antara lain seperti :

#### a. Kerusakan saraf (*Neuropathy*)

*Neuropathy* adalah salah satu komplikasi Diabetes Mellitus. Kerusakan pada sistem saraf ini lebih mengacu pada saraf sensorik (saraf perasa), menimbulkan rasa sakit, kesemutan, serta baal (mati rasa) pada kaki dan tangan. Diabetes Mellitus tipe 2 juga bisa mengganggu fungsi saraf autonom (saraf vegetatif) yang mempengaruhi fungsi organ seperti

organ pencernaan (sakit maag, mual, kembung, obstipasi, dan diare), keluhan pada jantung (berdebar dan sesak nafas), gangguan pada sistem kencing (incontinensia dan infeksi kandung kemih), gangguan pada aktivitas seksual serta gangguan psikologis.

b. Gangguan mata (*Retinopathy*)

*Retinopathy* disebabkan memburuknya kondisi mikro sirkulasi sehingga terjadi kebocoran pada pembuluh darah retina. Hal ini bahkan bisa menjadi salah satu penyebab kebutaan. *Retinopathy* sebenarnya merupakan kerusakan yang unik pada diabetes karena selain oleh gangguan mikrovaskuler, penyakit ini juga disebabkan adanya biokimia darah sehingga terjadi penumpukan zat-zat tertentu pada jaringan retina. Katarak dan *glaucoma* (meningkatnya tekanan pada bola mata) juga merupakan salah satu dari komplikasi mata pada pasien Diabetes.

c. Gangguan kaki karena Diabetes Mellitus

Kaki adalah bagian tubuh yang paling sensitif pada pasien Diabetes Mellitus. Ada beberapa faktor yang berperan dalam perubahan ini yaitu :

- 1) Terhambatnya sirkulasi menimbulkan rasa sakit pada betis kaki sewaktu berjalan, gangren (*gangguan makro dan mikrosirkulasi-vasculopathy*).
- 2) Gangguan pada saraf (*neuropathy*), yakni kerusakan pada saraf di otot, kulit, dan kerusakan saraf autonom yang mengganggu regulasi keringat.
- 3) Sensitif terhadap infeksi di kaki.

d. Gangguan fungsi jantung

Gangguan pada pembuluh darah akan mengakibatkan aliran darah ke jantung terhambat atau terjadi ischemia (kekurangan oksigen di otot jantung), timbul angina pectoralis (sakit di daerah dada, lengan, dan rahang), bahkan pada akhirnya bisa menyebabkan serangan jantung. Terkadang *still infarct* (infark jantung) muncul tanpa keluhan angina pectoris.

e. Gangguan fungsi pembuluh otak

Pasien sering merasakan berat di belakang kepala, leher, dan pundak, pusing (*vertigo*), serta pendengaran dan penglihatan terganggu. Jika hal ini dibiarkan, gangguan neurologis akan muncul, misalnya dalam bentuk stroke yang disebabkan oleh penyumbatan atau perdarahan.

f. Gangguan pembuluh darah di kaki

Berkurangnya sirkulasi darah dan oksigen ke kaki atau betis menyebabkan rasa sakit di betis muncul sewaktu berjalan kaki. Pasien harus berhenti atau duduk untuk menghilangkan rasa sakit tersebut. Selain penyumbatan pembuluh darah besar pada kaki, mikro sirkulasi di kaki juga mudah terhambat. Hal ini adalah penyebab utama gangren (pembusukan jaringan) yang sering diderita oleh pasien Diabetes Mellitus (Mahendra, 2008).

### 2.1.11 Penatalaksanaan Diabetes Mellitus

Karena banyaknya komplikasi kronik yang dapat terjadi pada Diabetes Mellitus Tipe 2, dan sebagian besar mengenai organ vital yang dapat fatal, maka tatalaksana Diabetes Mellitus Tipe 2 memerlukan terapi agresif untuk mencapai kendali glikemik dan kendali faktor resiko kardiovaskular. Dalam konsesus

Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia 2011, penatalaksanaan dan pengelolaan Diabetes Mellitus dititik beratkan pada 4 pilar penatalaksanaan Diabetes Mellitus yaitu : edukasi, terapi gizi medis, latihan jasmani dan intervensi farmakologis.

a. Edukasi

Tim kesehatan mendampingi pasien dalam perubahan perilaku sehat yang memerlukan partisipasi aktif dari pasien dan keluarga pasien. Upaya edukasi dilakukan secara komperhensif dan berupaya meningkatkan motivasi pasien untuk memiliki perilaku sehat.

Tujuan dari edukasi Diabetes adalah mendukung usaha pasien penyandang Diabetes untuk mengerti perjalanan alami penyakitnya dan pengelolaannya, mengenali masalah kesehatan atau komplikasi yang mungkin timbul secara dini saat masih *reversible*, ketaatan perilaku pemantauan dan pengelolaan penyakit secara mandiri dan perubahan perilaku atau kebiasaan kesehatan yang diperlukan.

Edukasi pada penyandang Diabetes meliputi pemantauan glukosa mandiri, perawatan kaki, ketaatan penggunaan obat-obatan, berhenti merokok, meningkatkan aktivitas fisik, dan mengurangi asupan kalori dan diet tinggi lemak.

b. Terapi Gizi Medis

Prinsip pengaturan makan pada penyandang Diabetes yaitu makanan yang seimbang, sesuai dengan kebutuhan kalori masing-masing individu, dengan memperhatikan keteraturan jadwal makan, jenis dan jumlah makanan. Komposisi makanan yang dianjurkan

terdiri dari karbohidrat 45%-65%, protein 10%-20%, Natrium kurang dari 3g dan diet cukup serat sekitar 25g/hari.

c. Latihan Jasmani

Latihan jasmani secara teratur 3-4 kali seminggu, masing-masing selama kurang lebih 30 menit. Latihan jasmani dianjurkan yang bersifat aerobik seperti berjalan santai, jogging, dan bersepeda. Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan meningkatkan sensitifitas insulin.

d. Intervensi Farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan peningkatan pengetahuan pasien, pengatiran makan dan latihan jasmani. Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan. Obat yang saat ini ada antara lain :

1. **Obat Hipoglikemik Oral (OHO)**

a) **Pemicu sekresi insulin :**

1. **Sulfonilurea**

- a) Efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas
- b) Pilihan utama untuk pasien berat badan normal atau kurang
- c) Sulfonilurea kerja panjang tidak dianjurkan pada orang tua, gangguan faal hati dan ginjal serta malnutrisi.

2. **Glinid**

- a) Terdiri dari repaglinid dan nateglinid
- b) Cara kerja sama dengan sulfonilurea, namun lebih ditekankan pada sekresi insulin fase pertama



c) Obat ini baik untuk mengatasi hiperglikemia postprandial

**b) Peningkat sensitivitas Insulin :**

**1. Biguanid**

- a) Golongan biguanid yang paling banyak digunakan adalah Metformin
- b) Metformin menurunkan glukosa darah melalui pengaruhnya terhadap kerja insulin pada tingkat seluler, distal reseptor insulin, dan menurunkan produksi glukosa hati
- c) Metformin merupakan pilihan utama untuk penderita diabetes gemuk, disertai dislipidemia dan disertai resistensi insulin.

**2. Tiazolidindion**

- a) Menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa sehingga meningkatkan ambilan glukosa perifer.
- b) Tiazolidindion dikontraindikasikan pada gagal jantung karena meningkatkan retensi cairan.

**c) Penghambat glukoneogenesis:**

**1. Biguanid (Metformin)**

- a) Selain menurunkan resistensi insulin, Metformin juga mengurangi produksi glukosa hati.
- b) Metformin dikontraindikasikan pada gangguan fungsi ginjal dengan kreatinin serum  $>1,5$  mg/dL, gangguan fungsi hati, serta pasien dengan kecenderungan hipoksemia seperti pada sepsis.

- c) Metformin tidak mempunyai efek samping *hipoglikemia* seperti golongan sulfonilurea.
- d) Metformin mempunyai efek samping pada saluran cerna (mual) namun bisa diatasi dengan pemberian sesudah makan.

**d) Penghambat glukosidase alfa :**

**1. Acarbose**

- a) Bekerja dengan mengurangi absorpsi glukosa di usus halus
- b) Acarbose juga tidak mempunyai efek samping hipoglikemia seperti golongan sulfonilurea.
- c) Acarbose mempunyai efek samping pada saluran pencernaan yaitu lambung dan flatulens.
- d) Penghambat dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) merupakan suatu hormon peptide yang dihasilkan oleh sel L di mukosa usus. Peptida ini disekresi bila ada makanan yang masuk. GLP-1 merupakan perangsang kuat bagi insulin dan penghambat glukagon. Namun GLP-1 secara cepat diubah menjadi metabolit yang tidak aktif oleh enzim DPP-4. Penghambat DPP-4 dapat meningkatkan pelepasan insulin dan menghambat pelepasan glukagon (Ndraha, 2014).

**2. Obat Suntikan**

**1. Insulin**

Insulin merupakan proyein kecil dengan berat molekul 5808 pada manusia. Insulin mengandung 51 asam amino yang tersusun dalam dua rantai yang dihubungkan dengan jembatan

disulfide, terdapat perbedaan asam amino kedua rantai tersebut. Untuk pasien yang tidak terkontrol dengan diet atau pemberian hipoglikemik oral, kombinasi insulin dan obat-obatan lain bisa sangat efektif. Insulin kadang kala dijadikan pilihan sementara, misalnya selama kehamilan. Namun pada pasien diabetes mellitus tipe 2 yang memburuk, penggantian insulin total menjadi kebutuhan. Insulin merupakan hormon yang mempengaruhi metabolisme karbohidrat maupun metabolisme protein dan lemak. Fungsi insulin antara lain menaikkan pengambilan glukosa ke dalam sel-sel sebagian besar jaringan, menaikkan penguraian glukosa secara oksidatif menaikkan pembentukan glikogen dalam hati dan otot serta mencegah penguraian glikogen, menstimulasi pembentukan protein dan lemak dari glukosa (Fatimah, 2015).

## **2. Agonis GLP-1/ Incretin mimetik**

- a) Bekerja sebagai perangsang pelepasan insulin tanpa menimbulkan hipoglikemia, dan menghambat berat badan seperti insulin dan sulfonilurea
- b) Efek samping antara lain gangguan saluran cerna seperti mual muntah

Dengan memahami 4 pilar tatalaksana DM tipe 2 ini, maka dapat dipahami bahwa yang menjadi dasar utama adalah gaya hidup sehat (GHS). Semua pengobatan DM tipe 2 diawali dengan GHS yang terdiri dari edukasi yang terus menerus, mengikuti petunjuk pengaturan makan secara konsisten, dan

melakukan latihan jasmani secara teratur. Sebagaimana penderita DM tipe 2 dapat terkendali kadar glukosa darahnya dengan menjalankan GHS ini. Bila dengan GHS glukosa darah belum terkendali, maka diberikan monoterapi OHO.

### 3. Metformin dan DM tipe 2

Sebagai salah satu obat hipoglikemik oral, metformin mempunyai beberapa efek terapi antara lain menurunkan kadar glukosa darah melalui penghambatan produksi glukosa hati dan menurunkan resistensi insulin khususnya di hati dan otot. Metformin tidak meningkatkan kadar insulin plasma. Metformin menurunkan absorpsi glukosa di usus dan meningkatkan sensitivitas insulin melalui efek peningkatan ambilan glukosa di perifer. Studi-studi *invivo* dan *invitro* membuktikan efek metformin terhadap fluidity membran plasma, plasticity dari reseptor dan transporter, supresi dari *mitochondrial respiratory chain*, peningkatan *insulin-stimulated receptor phosphorylation* dan aktivitas tirosine kinase, stimulasi translokasi GLUT4 transporters, dan efek enzimatik *metabolic pathways*.

Tatalaksana DM tipe 2 bukan hanya bertujuan untuk kendali glikemik, tetapi juga kendali faktor resiko kardiovaskular, karena ancaman mortalitas dan morbiditas justru datang dari berbagai komplikasi kronik tersebut. Dalam mencapai tujuan ini, metformin salah satu jenis OHO ternyata bukan hanya berfungsi untuk kendali glikemik, tetapi juga dapat memperbaiki disfungsi endotel, hemostasis, stress oksidatif, resistensi insulin, profil lipid dan

redistribusi lemak. Metformin terbukti dapat menurunkan berat badan, memperbaiki sensitivitas insulin, dan mengurangi lemak visceral. Pada penderita perlemakan hati (*fatty liver*), didapatkan perbaikan dengan penggunaan Metformin. Metformin juga terbukti mempunyai efek protektif terhadap komplikasi makrovaskular. Selain berperan dalam proteksi resiko kardiovaskular. Studi-studi terbaru juga mendapatkan peranan neuroprotektif Metformin dalam memperbaiki fungsi saraf, khususnya *spatial memory function* dan peranan proteksi Metformin dalam karsinogenesis. Diabetes tipe 2 mempunyai resiko lebih tinggi untuk terkena berbagai macam kanker terutama kanker hati, pankreas, endometrium, kolorektal, payudara, dan kantong kemih. Banyak studi menunjukkan penurunan insidens keganasan pada pasien yang menggunakan Metformin (Ndraha, 2014). Menurut Manaf, 2014 Khasiat unik lainnya dari metformin adalah menyangkut salah satu hormon pencernaan. Hormon yang dimaksud adalah hormon *incretin* khususnya GLP-1 yang diproduksi oleh usus halus. Hormon ini dikenal meningkatkan kepekaan sel beta pankreas terhadap rangsangan glukosa untuk menghasilkan insulin. Hormon ini berperan penting dalam menjaga kadar gula glukosa darah agar normal melalui keseimbangan kerja antara insulin dan glukagon. Khasiat metformin adalah dalam kerjanya menghambat proses degradasi dari GLP-1 dalam tubuh. Metformin berkhasiat dalam mempertahankan rasa kenyang lebih lama melalui perlambatan pengosongan lambung, dan menghambat rangsang lapar. Penurunan



kadar glukosa darah juga dipengaruhi oleh khasiat metformin dalam menurunkan absorpsi glukosa di usus halus (Ndraha, 2014).

Menurut (Fatimah, 2015) Pencegahan penyakit Diabetes Mellitus dibagi menjadi empat bagian yaitu :

1. Pencegahan premordial

Pencegahan premordial adalah upaya untuk memberikan kondisi pada masyarakat yang memungkinkan penyakit tidak mendapat dukungan dari kebiasaan, gaya hidup dan faktor resiko lainnya. Prakondisi ini harus diciptakan dengan multimitra. Pencegahan premordial pada penyakit diabetes mellitus misalnya dalam menciptakan prakondisi sehingga masyarakat merasa bahwa konsumsi makan kebarat-baratan adalah suatu pola makan yang kurang baik, pola hidup santai atau kurang aktifitas dan obesitas adalah kurang baik bagi kesehatan.

2. Pencegahan primer

Pencegahan primer adalah upaya yang ditujukan pada orang-orang yang termasuk kelompok resiko tinggi, yaitu mereka yang belum menderita diabetes mellitus, tetapi berpotensi untuk menderita Diabetes Mellitus diantaranya :

- a. Kelompok usia tua ( $>45$  tahun)
- b. Kegemukan ( $BB(kg) > 120\%$  BB idaman atau  $IMT > 27 (kg/m^2)$ )
- c. Tekanan darah tinggi ( $>140/90$  mmHg)
- d. Riwayat keluarga Diabetes Mellitus

- e. Riwayat kehamilan dengan BB bayi lahir >4000 gr
- f. Dislipidemia (Hvl<35mg/dl dan Trigliserida>250 mg/dl)
- g. Pernah TGT atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT)

Untuk pencegahan primer harus dikenal faktor-faktor yang berpengaruh terhadap timbulnya diabetes mellitus dan upaya untuk menghidangkan faktor-faktor tersebut. Oleh karena itu sangat penting dalam pencegahan ini. Sejak dini hendaknya telah ditanamkan pengertian tentang pentingnya kegiatan jasmani teratur, pola dan jenis makanan yang sehat menjaga badan agar tidak terlalu gemuk dan resiko merokok bagi kesehatan.

### 3. Pencegahan sekunder

Pencegahan sekunder adalah upaya mencegah atau menghambat timbulnya penyulit dengan tindakan deteksi dini dan memberikan pengobatan sejak awal penyakit. Pilar utama pengelolaan diabetes mellitus antara lain :

- a. Penyuluhan
- b. Perencanaan makanan
- c. Latihan jasmani
- d. Obat berkhasiat hipoglikemik

#### 4. Pencegahan tersier

Pencegahan tersier adalah upaya mencegah terjadinya kecacatan lebih lanjut dan merehabilitasi pasien sedini mungkin sebelum kecacatan tersebut menetap.

## 2.2 KONSEP DAUN SALAM

### 2.2.1 Daun Salam

*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp atau biasa dikenal dengan sebutan daun salam memiliki nama ilmiah lain yaitu *Eugenia polyantha* Wight dan *E. Lucidula* Miq. Adapun nama populer dari daun salam, di antaranya ubar serai (Malaysia); Indonesia bay leaf, Indonesia laurel, Indian bay leaf (Inggris); Salambat (Jerman); dan Indonesischelorbeerblatt (Belanda). Daun salam merupakan daun yang berasal dari Indonesia. Di Indonesia sendiri, daun salam memiliki berbagai sebutan, antara lain salam (Sunda, Jawa, Madura); gowok (Sunda); manting (Jawa); kastolam (Kangean, Sumenep); dan maselangan (Sumatra). Daun salam telah banyak dikenal oleh masyarakat Indonesia. Tanaman ini tersebar di berbagai daerah, baik di pegunungan maupun di dataran rendah dan banyak dikenal dengan nama pohon salam tetapi ada juga yang ditanam untuk tanaman bumbu pelengkap masak. (Utami & Puspaningtyas, 2013).



Buah buni berwarna meah gelap, berbentuk bulat dengan garis tengah 8-9 mm (Hidayat & Napitupulu, 2015).

#### **2.2.4 Khasiat Daun Salam**

Daun salam memiliki banyak manfaat bagi kesehatan tubuh manusia. Mengkonsumsi daun salam secara rutin dapat menjaga kesehatan dan ketahanan tubuh. Kandungan parthenolide sebagai agen anti-inflamasi pada daun salam dapat mengatasi berbagai macam peradangan. Beberapa senyawa aktif berharga yang ada pada daun salam, seperti fitonutrein, asam caffeic, rutin dan salisilat sangat berguna bagi kesehatan jantung. Daun salam memiliki kemampuan anti-inflamasi, anti-oksidan, antibakteri, dan antijamur. Sifat antioksidan ini dapat membantu mengatasi penyakit Diabetes karena memungkinkan tubuh untuk memproses insulin secara efisien (Herliana, 2013). Menurut Widowati, (2008 dalam Yuliana & Widarsa, 2014) Daun salam memiliki kemampuan sebagai astrigen, yaitu dengan mempresipitasikan protein mukosa usus sehingga menghambat asupan glukosa. Demikian, kadar glukosa darah tidak terlalu tinggi. Menurut Winarsi (2007) dalam Putri, Hermanto & Wardani (2014) Daun salam mampu mengendalikan peroksida lemak dengan memberikan hydrogen kedalam reaksi yang mampu mengubah radikal peroksil hasil perosidasi lipid menjadi radikal daun salam yang kurang reaktif, sehingga tidak mampu merusak rantai asam lemak dan selanjutnya melindungi sel dari kerusakan. Daun salam ini berada didalam lapisan fosfolipid membran sel yang akan melindungi asam lemak jenuh dan komponen membran sel  $\beta$  dari oksidasi radikal bebas dengan memutus rantai peroksida lipid yang banyak terjadi adanya reaksi antara lipid dan radikal bebas.



### 2.2.5 Kandungan Daun Salam

Kandungan kimia yang terdapat pada daun salam adalah tannin, flavonoid, minyak atsiri, sitral, eugenol, seskuiterpen, triterpenoid, steroid, lakton, saponin, dan karbohidrat. Selain itu, daun salam juga mengandung beberapa vitamin, diantaranya vitamin C, vitamin A, thianin, riboflavin, niacin, vitamin B6, vitamin B12, dan folat. Bahkan mineral seperti selenium terdapat di dalam kandungan daun salam. Diketahui bahwa senyawa eugenol, tannin, dan flavonoid dalam daun salam bisa digunakan untuk menurunkan kadar glukosa darah (Taufiqurrohman, 2015).

### 2.2.6 Fungsi Kandungan Senyawa Aktif Dalam Daun Salam

#### a. Flavonoid

*Flavonoid* merupakan senyawa polifenol dapat memberikan aroma khas dan juga mempunyai sifat sebagai antioksidan, dimana *flavonoid* diyakini dapat menurunkan kadar glukosa darah seseorang. *Flavonoid* dapat mencegah komplikasi atau progresifitas diabetes mellitus dengan cara membersihkan radikal bebas yang berlebihan, memutuskan rantai reaksi radikal bebas, mengikat ion logam (*chelating*) dan memblokir jalur poliol dengan menghambat enzim *aldose reduktase*. Flavonoid juga memiliki efek penghambatan terhadap enzim alfa glukosidase melalui ikatan hidroksilasi dan substitusi pada cincin  $\beta$ . Prinsip penghambatan ini serupa dengan acarbose yang selama ini digunakan sebagai obat untuk penanganan Diabetes Mellitus, yaitu dengan menghasilkan penundaan hidrolisis karbohidrat, disakarida dan absorpsi glukosa serta menghambat metabolisme sukrosa menjadi glukosa dan fruktosa (Taufiqurrohman, 2015). Flavonoid dapat berperan sebagai *insulin*

*secretagogues* atau *insulin mimetic*, mungkin melalui mekanisme pleiotropik untuk mengurangi komplikasi Diabetes Mellitus (Brahmacari, 2011).

Menurut Utami & Puspaningtyas (2013) *flavonoid* dalam daun salam berfungsi sebagai antioksidan yang mampu mencegah terjadinya oksidasi sel tubuh. Semakin tinggi oksidasi sel dalam tubuh, maka semakin tinggi kemungkinan seseorang untuk menderita penyakit degeneratif. Kandungan *flavonoid* pada daun salam dapat digunakan untuk mencegah terjadinya hipertensi, menurunkan kadar kolestrol tubuh, menurunkan kadar gula darah, dan menurunkan kadar asam urat.

#### b. Tannin

*Tannin* dapat terhidrolisis dibagi menjadi 2 yaitu ellagitanin dan gallotanin. Ellagitanin memiliki beberapa turunan yaitu *lagerstroemi*, *flasin B* dan *reginin A*. Dan memiliki sifat yang mirip dengan hormon insulin (*Insulin-like compound*). Tiga senyawa ini mampu meningkatkan aktivitas transport glukosa ke dalam sel adiposa secara in vitro sedangkan, untuk gallotanin dapat meningkatkan fungsi penyerapan glukosa sekaligus dapat menghambat *adipogenesis*. *Tannin* diketahui dapat memacu metabolisme glukosa dan lemak sehingga timbunan kedua sumber kalori ini dalam darah dapat di hindari. Tanin mempunyai aktivitas antioksidan dan aktivitas *hipoglikemik* yaitu dengan meningkatkan *glukogenesis*. Selain itu, *tannin* juga berfungsi sebagai *astringent* atau pengkhelat yang dapat mengerutkan membran epitel usus halus sehingga mengurangi penyerapan sari makanan dan sebagai akibatnya menghambat asupan gula dan laju peningkatan gula darah tidak terlalu tinggi.

c. Eugenol

*Eugenol* yang terkandung dalam daun salam merupakan senyawa yang mempunyai aktivitas antioksidan yang mirip dengan *α-tocopherol* yang mampu melindungi membran sel dari proses lipid peroksidasi. Senyawa antioksidan yang dimiliki oleh daun salam inilah yang dapat membantu memperbaiki kerusakan sel  $\beta$  pankreas serta memberikan perlindungan pada sel yang masih sehat, sehingga dapat menormalkan kembali produksi insulin. Perbaikan produksi insulin inilah yang pada akhirnya akan membuat kadar glukosa darah kembali normal (Taufiqurrohman, 2015). Menurut Sumono & Wulan (2008, dalam Putri, Hermanto & Wardani, 2014)

### 2.2.7 Rebusan Daun Salam Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah

Penelitian Yuliana dan Widarsa (2014) dengan judul "Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Hitung Sel Kupfer Tikus *Hiperglikemik* Setelah Pemberian Dekok Daun Salam" menunjukkan bahwa daun salam mengandung senyawa aktif yaitu *flavonoid*. *Flavonoid* memiliki peran sebagai insulin *secretagogues* atau insulin *mimetic*, mungkin melalui mekanisme *pleiotropik* untuk mengurangi komplikasi Diabetes Mellitus. Menurut Xu et al dalam (Yuliana & Widarsa 2014) *flavonoid* memiliki beberapa jenis yang diketahui memiliki efek hepatoproteksi. Daun salam memiliki kandungan flavonoid yang dapat memperbaiki jenis hepar secara signifikan setelah terpapar dengan *Ipcryl chloride*. *Flavonoid* dapat menstimulasi *uptake* glukosa di jaringan perifer, serta mengatur aktivitas dan ekspresi *rate limiting enzymes* yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat. Jika *flavonoid* diberikan secara rutin untuk jangka panjang, maka dapat menurunkan tingkat glukosa plasma dengan 60%.

Kandungan lain yang terdapat didalam daun salam adalah *Tannin* dan *Eugenol*. Menurut Taufiqurrohman, 2015. *Tanin* diketahui dapat memacu metabolisme glukosa dan lemak sehingga timbunan kedua sumber kalori ini dalam darah dapat di hindari. *Tanin* mempunyai aktivitas antioksidan dan aktivitas *hipoglikemik* yaitu dengan meningkatkan *glukogenesis*. Selain itu, *tanin* juga berfungsi sebagai *astringent* atau pengkhelat yang dapat mengerutkan membran epitel usus halus sehingga mengurangi penyerapan sari makanan dan sebagai akibatnya menghambat asupan gula dan laju peningkatan gula darah tidak terlalu tinggi. Sedangkan *eugenol* yang terkandung di dalam daun salam merupakan senyawa yang mempunyai aktivitas antioksidan yang mirip dengan *α-tocopherol* yang mampu melindungi membran sel dari proses *lipid peroksidasi*. Senyawa antioksidan yang dimiliki oleh daun salam inilah yang dapat membantu memperbaiki kerusakan sel  $\beta$  pankreas serta memberikan perlindungan pada sel yang masih sehat, sehingga dapat menormalkan kembali produksi insulin. Perbaikan produksi insulin inilah yang pada akhirnya akan membuat kadar glukosa darah kembali normal (Taufiqurrohman, 2015).